

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СЕПСИСА ПРИ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ С УЧЕТОМ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

ЖИЛИНСКИЙ Е.В.^{1,2}

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

²Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №2. – С. 79-84.

PREDICTION OF SEPSIS IN A BURN DISEASE WITH SPECIFIC INDICES TAKEN INTO ACCOUNT

ZHYLINSKI Y.V.^{1,2}

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²Minsk City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(2):79-84.

Резюме.

Сепсис является наиболее тяжелым осложнением ожоговой болезни. Выделение групп высокого риска сепсиса позволяет оптимизировать лечение тяжело обожженных пациентов. Существующие прогностические системы для развития сепсиса сложны в применении или недостаточно достоверны. Оптимально создавать прогностические модели на основе клинико-лабораторных показателей, в том числе специфических для ожоговой травмы. Цель – создание прогностической модели развития сепсиса у пациентов с ожоговой болезнью на основе клинико-лабораторных критериев, связанных с патогенезом ожоговой травмы и инфекционных осложнений.

Материал и методы. Проводилось когортное проспективно-ретроспективное исследование тяжело обожженных пациентов с индексом тяжести поражения свыше 30 единиц. Для создания прогностической модели был использован метод бинарной логистической регрессии, проверка модели проводилась при помощи ROC-анализа.

Результаты. Построенная методом бинарной логистической регрессии модель прогнозирования сепсиса у пациентов с ожоговой болезнью, включающая в себя наличие гипохолестеремии, содержания фибриногена и альбумина, долю нейтрофилов и уровень иммуноглобулина G, обладает высокой эффективностью. При ROC-анализе модели площадь под кривой (AUC) составила 0,910, и 0,849 (модель «отличного и очень хорошего качества»). Чувствительность прогностической модели составила 86,4% и 82,5%, специфичность – 82,2% и 81,8%.

Заключение. Данная модель прогнозирования сепсиса при ожоговой болезни, учитывающая наличие гипохолестеремии, уровни фибриногена, альбумина, иммуноглобулина G и долю нейтрофилов, может быть использована для оптимизации лечения тяжело обожженных пациентов при оказании помощи в республиканском и областных ожоговых центрах Республики Беларусь.

Ключевые слова: сепсис, прогнозирование, ожоговая болезнь, гипохолестеремия, иммуноглобулин G.

Abstract.

Sepsis is the most serious complication of a burn disease. The determination of high-risk sepsis groups allows to optimize the treatment of seriously burnt patients. The existing prognostication systems for the sepsis development in severely burnt patients are difficult to use, or they are not sufficiently reliable. Optimally it is necessary to create predictive models based on clinical and laboratory indices, including those that are specific for burn injuries.

Objectives. To create prognostic models of sepsis development in patients with severe burns based on the clinical and laboratory criteria, related to the pathogenesis of burn injuries and infectious complications. Material and methods. The cohort prospective-retrospective study of severely burnt patients with the severity index of more than 30 units was conducted. To create predictive models binary logistic regression method was used, model testing was carried out with ROC-analysis. Results. The area under curve (AUC) of the model was 0,910 and 0,849 (the model of excellent and of very good quality). The sensitivity of the prognostic model accounted for 86,4% and 82,5%, specificity – 82,2% and 81,8%.

This model of sepsis prognostication in a burn disease can be used to optimize the treatment of severely burnt patients while rendering medical aid to them in the republican and regional burn centers of the Republic of Belarus.

Key words: sepsis, prognostication, burn disease, hypocholesterolemia, immunoglobulin G.

Сепсис относится к наиболее тяжелым осложнениям ожоговой болезни. Он развивается у 8-42,5% тяжело обожженных пациентов и становится основной причиной их смерти (летальность - 65% и выше) [1]. Выделение групп высокого риска сепсиса позволяет оптимизировать лечение тяжело обожженных пациентов. Существующие прогностические системы для оценки тяжести и исхода сепсиса (SOFA, SAPS, ISS и др.) громоздки и сложны в применении [2]. Поэтому в практике наиболее часто используют простые и сокращенные формулы прогнозирования из 4-5 критериев [3]. Но использование отдельных предикторов или их набора не позволяет получить достоверный результат. Ожоговая болезнь характеризуется не только нарушениями сердечно-сосудистой системы, развитием респираторного дистресс-синдрома, эрозивно-язвенным поражением желудка, гиперметаболическим синдромом, но и ДВС-синдромом, вторичным иммунодефицитом, надпочечниковой недостаточностью. На развитие сепсиса оказывают влияние не только ожоговое повреждение, но и ответ на травму, проводимое лечение. Поэтому оптимально создавать прогностические модели на основе клинико-лабораторных показателей, в том числе специфических для ожоговой травмы.

Целью нашего исследования является создание прогностической модели развития сепсиса у пациентов с ожоговой болезнью на основе

клинико-лабораторных критериев, связанных с патогенезом ожоговой травмы и инфекционных осложнений, с учетом их мультипликативного эффекта у каждого пациента.

Материал и методы

Проводилось когортное проспективно-ретроспективное исследование тяжело обожженных пациентов (индекс тяжести поражения (ИТП) свыше 30 единиц) ожоговых отделений Городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Минска в период 2013-2015 гг.

Для диагностики сепсиса использовали критерии Согласительного совета по ожоговой инфекции Китайской медицинской ассоциации (табл. 1). Сепсис выставлялся при наличии минимум 6 из 11 положительных предварительных критериев и 1 и более подтверждающего инфекцию признака (гемокультура или положительный ответ на антибиотикотерапию) [4].

Учитывались все случаи выявленного сепсиса как непосредственно при проведении лечебно-диагностических мероприятия, так и при анализе медицинской документации.

Статистический анализ выполнено при помощи Excel AtteStat 10. Количественные данные представлены в виде медианы и квартильного промежутка – $Me(Me_{25}-Me_{75})$, качественные – в виде долей. Достоверность различий определяли

Таблица 1 – Критерии Согласительного совета по ожоговой инфекции Китайской медицинской ассоциации для диагностики сепсиса при термической травме, 2013 г.

Критерии воспалительного ответа	Подтверждающие инфекцию признаки
Гипертермия (более 39,0°C) или гипотермия (менее 36,5°C); Тахикардия (более 110 ударов в минуту); Тахипноэ (более 25 дыхательных движений в минуту); Тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 100 000/мкл); Гипергликемия при отсутствии сахарного диабета более 12 ммоль/л; Невозможность продолжения энтерального кормления более 24 ч; Лейкоциты (более 15 000/мкл или менее 5 000/мкл); Гипернатриемия (более 155 ммоль/л); Нарушение ментального статуса; Прокальцитонин (более 0,05 нг/мл).	<p>Ответ на антибиотикотерапию</p> <p>Гемокультура</p>
Минимальное количество признаков	
6 и более критериев	1 и более признаков

согласно критерию Манна-Уитни (U) и χ^2 (с расчетом критерия Фишера), достоверными отличия считались при $p < 0,05$.

Для создания прогностических моделей был использован метод бинарной логистической регрессии [5]. Разработка моделей производилась при помощи данных обучающей выборки, проверка моделей осуществлялась на тестовой выборке. Для прогнозирования развития сепсиса используется вероятность того, что у пациента с ожоговой болезнью разовьется или не разовьется сепсис. Вероятность развития сепсиса у пациентов с ожоговой болезнью (p) определялась как произведение отдельных предикторов или их долей. Вероятность развития сепсиса (p) равна:

$$p = e^Z / (1 + e^Z)$$

Методом максимального правдоподобия на основе данных обучающейся выборки создается уравнение логистической регрессии:

$$Z = \text{logit}(p) = a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_n x_n,$$

где:

a – константа;

b – коэффициент логистической регрессии;

x – переменная.

Уравнение логистической регрессии позволяет оценить вероятность развития заболевания (сепсиса) у конкретного пациента с определенным набором предикторов. Уравнение бинарной логистической регрессии позволяет оценить влияние выявленного предиктора на вероятность развития сепсиса и выявить оптимальную комбинацию предикторов. Для создания уравнения бинарной логистической регрессии был использован метод Вальда – тестирование нулевой гипотезы, когда коэффициенты логистической регрессии равны нулю.

Оценка прогностической модели на основе уравнения бинарной логистической регрессии производилось при помощи ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC), 95% доверительного интервала (ДИ), чувствительности, специфичности, точности, отношения правдоподобия.

Результаты и обсуждение

В обучающую выборку вошли пациенты с индексом тяжести поражения свыше 30 единиц, проходившие лечение в ожоговом центре в период 01.07.2014 - 31.12.2015 г. Из группы, состоящей первоначально из 102 пострадавших, были исключены 5 пациентов, погибших в период

ожогового шока, и 3 пациента в связи с неразглашением данных, представляющих собой тайну следствия. Таким образом, обучающая выборка состояла из 94 пациентов. В группу пациентов с сепсисом были включены 44 пациента, в группы пациентов без сепсиса – 50 пациентов без инфекционных осложнений или с локальными инфекциями без признаков генерализации. В тестовой выборке было 103 пациента с индексом тяжести поражения свыше 30 единиц, проходивших лечение в РОЦ в период 01.01.2013 - 30.06.2014 г. изначально, но 8 пациентов были исключены в связи со смертью в период ожогового шока. Таким образом, тестовую выборку составили 40 пациентов с сепсисом и 55 пациентов без сепсиса.

Для улучшения возможностей прогнозирования сепсиса и раннего проведения дифференцированного комплексного лечения тяжело обожженных, направленного на предупреждение генерализации инфекции, были проанализированы клинично-лабораторные показатели пациентов с ожоговой болезнью на вторые сутки после выхода из ожогового шока. Критериями выхода из ожогового шока являлись стабилизация артериального давления, нормализация диуреза и развитие полиурии, уменьшение гемоконцентрации, повышение температуры тела (свыше 36,0°C) [6].

Для выявления предикторов развития сепсиса у пациентов с ожоговой болезнью были проанализированы физикальные и лабораторные показатели на 2-е сутки после выхода из шока у пациентов обучающей выборки: среднее артериальное давление, ЧСС, частоты дыхания, доли нейтрофилов и доли молодых форм нейтрофилов, содержание фибриногена и альбумина, содержание тромбоцитов, гемоглобина, МНО, АЧТВ, показатели кислотно-основного состояния крови (рН, лактат, pCO_2 , pO_2 , бикарбонаты, дефицит оснований) (табл. 2).

Также поиск предикторов производился среди специфических показателей для ожоговой болезни – иммуноглобулины, кортизол, холестерол, прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ) (табл. 3) [2, 7].

Иммуноглобулины наиболее рано могут отражать развитие вторичного иммунодефицита. Для диагностики надпочечниковой недостаточности определяли уровень кортизола. Прокальцитонин в большей степени отражает развитие шока, поэтому прокальцитонин значительно повышается при централизации кровообращения, кишечной транслокации микроорганизмов, ве-

Таблица 2 – Физикальные и лабораторные показатели на вторые сутки после выхода из ожогового шока пациентов обучающей выборки, Me(Me₂₅-Me₇₅) или %, n=94

Показатель	Пациенты без сепсиса, n=50	Пациенты, у которых развился сепсис, n=44	U (χ ²), p
Среднее артериальное давление, мм рт.ст.	93,65(85,125-103,85)	89 (82-92,7)	U=721,5, p=0,004
Максимальная ЧСС, мин ⁻¹	84,5(77-99)	102(96-114,5)	U=538,5, p<0,001
Частота дыхания, мин ⁻¹	18(16-19)	18(18-21)	U=538,5, p<0,001
Максимальная температура тела, °C	36,6(36,6-37,0)	36,7(36-37,1)	U=915, p=0,162
SpO ₂ , %	99(98-99)	98(98-99)	U=909,5, p=0,150
Лейкоциты, тыс/мкл	11,6(8,24-13,48)	12,85(10,33-15,68)	U=905, p=0,141
Гемоглобин, г/л	117(108-141)	115 (108-137)	U=1084, p=0,909
Тромбоциты, тыс/мкл	149(107,25-173,25)	134,5(96,5-184,75)	U=1003,5, p=0,467
Доля пациентов с тромбоцитопенией, %	6,0	29,6	χ ² =9,19, p=0,005
Доля молодых форм нейтрофилов, %	9(6-10)	14 (8,75-20)	U=544, p<0,001
Доля нейтрофилов, %	77,25(69,88-79,8)	80,6 (71,38-85)	U=712,5, p=0,003
АЧТВ, сек	28,7(27,13-32,20)	28,7(26,80-32,45)	U=1078, p=0,871
МНО,	1,05 (1,02-1,16)	1,08 (0,96-1,17)	U=1090,5, p=0,946
Фибриноген, г/л	4,7 (4,44-4,90)	5,8(4,02-6,86)	U=651, p=0,001
pH,	7,30 (7,27-7,34)	7,32 (7,29-7,37)	U=985, p=0,388
Лактат, ммоль/л	2,6 (1,7-3,15)	2,3 (1,4-3,15)	U=1069, p=0,817
BE, ммоль/л	-2,55 (-5,6 - -0,35)	-2,7(-5,3- 1,23)	U=1023, p=0,562
Бикарбонат, ммоль/л	22,75 (19,33-25,40)	23,2 (21,05-26,30)	U=939,5, p=0,225
Общий белок, г/л	50,9(48,2-53,43)	49,4(42,58-55,75)	U=1007, p=0,483
Альбумин, г/л	31,3 (30,1-32,7)	28,2 (25,4-32,6)	U=749, p=0,008
Креатинин, мкмоль/л	98,8(72,9-127,75)	85,5(69,2-115,2)	U=937, p=0,218
Глюкоза кап. крови, ммоль/л	6,4(5,025-7,1)	6,9 (4,9-8,55)	U=952, p=0,264

нозном мезотромбозе и др. Уровень холестерина чрезвычайно важен для ожоговых пациентов, так как холестерол является субстратом для стероидных анаболических гормонов, фосфолипидов. Низкий уровень холестерина на фоне алкогольной болезни или приема статинов значительно снижает устойчивость пациентов к шоку, септическому процессу, пневмониям и респираторному дистресс-синдрому. СРБ вырабатывается печенью в ответ на провоспалительные цитокины (ИЛ6) и характеризует выраженность провоспалительного ответа.

Методом «Вальда назад» была выбрана модель для прогнозирования сепсиса у пациентов с ожоговой болезнью, включающая константу и 5 переменных, из них 1 номинальный предиктор

(гипохолестеринемия) и 4 числовых предиктора – фибриноген, частота сердечных сокращений, доля нейтрофилов, содержание альбумина и иммуноглобулина G. Коэффициенты уравнения логистической регрессии приведены в таблице 4.

Вероятность развития сепсиса (ρ) у пациентов на фоне ожоговой болезни после выхода их ожогового шока возможно оценить по следующей формуле:

$$\rho = e^Z / (1 + e^Z),$$

где:

$$Z = - 5,027 + 1,383 \times \text{гипохолестеринемия} - 0,132 \times \text{альбумин (г/л)} + 0,888 \times \text{фибриноген (г/л)} + 0,083 \times \text{нейтрофилы (\%)} - 0,308 \times \text{иммуноглобулин G (г/л)}.$$

При проведении ROC-анализа на обуча-

Таблица 3 – Специфические лабораторные показатели на 2-е сутки после выхода из шока у пациентов обучающей выборки, $Me(Me_{25}-Me_{75})$ или %, $n=94$

Показатель	Пациенты без сепсиса, $n=50$	Пациенты с сепсисом, $n=44$	$U(\chi^2), p$
Ig A, г/л	2,19(1,85-2,84)	1,905(1,585-2,4825)	$U=833, p=0,043$
Ig M, г/л	0,895(0,67-1,12)	0,87(0,74-1,0725)	$U=1055, p=0,736$
Ig G, г/л	8,455(6,18-10,59)	6,015(4,67-7,24)	$U=533,3, p<0,001$
Доля пациентов с гипоглобулинемией G, %	32,0	65,9	$\chi^2=10,78, p=0,002$
Кортизол, нг/л	204,6(123,8-244,8)	154,4(86,0-230,9)	$U=574, p=0,349$
Холестерол, ммоль/л	3,76(3,40-5,40)	2,45(2,21-2,95)	$U=151, p=0,000$
Доля пациентов с гипохолестеринемией, %	34,0	61,4	$\chi^2=7,04, p=0,013$
СЦРБ, мг/л	29,3(18,6-47,9)	85,0 (69,2-103,5)	$U=134, p<0,001$
ПКТ, нг/мл	0,27(0,17-0,79)	0,60 (0,42-1,03)	$U=214, p=0,025$

Таблица 4 – Коэффициенты в уравнении логистической регрессии для прогнозирования сепсиса у пациентов с ожоговой болезнью с использованием специфических показателей

Предиктор	Коэффициент уравнения (B)	Стандартная ошибка коэффициента	p	Отношение шансов (ОШ)	95%ДИ ОШ
Иммуноглобулин G	-0,308	0,102	0,003	0,735	0,601-0,898
Нейтрофилы	0,083	0,035	0,018	1,086	1,015-1,163
Фибриноген	0,888	0,288	0,002	2,431	1,383-4,275
Альбумин	-0,132	0,072	0,068	0,876	0,760-1,010
Гипохолестеринемия	1,383	0,730	0,058	3,989	0,954-16,679
Константа	-5,027	3,953	0,203	0,007	

ющей выборке оптимальный прогностический уровень для развития сепсиса на фоне ожоговой болезни (p) cut-off=0,595 с включением в положительный результат. То есть при $p \geq 0,595$ прогнозируется течение ожоговой болезни с развитием сепсиса, а при $p \leq 0,595$ ожоговая болезнь должна протекать без генерализованной инфекции. При ROC-анализе модели на обучающей и тестовой выборках площадь под кривой (AUC) составила 0,910, и 0,849 (модель отличного и очень хорошего качества). Чувствительность прогностической модели в обучающей выборке составила 86,4%, в тестовой – 82,5%, специфичность – 82,2% и 81,8% соответственно. Отношение правдоподобия для модели в обучающей выборке составила 4,80, а в тестовой – 4,25, т.е. модель была в 4,80 раза эффективнее в обучающей группе и в 4,25 раза эффективнее в тестовой группе, чем стандартные методики прогнозирования сепсиса.

Заключение

Таким образом, построенная методом би-

нарной логистической регрессии модель прогнозирования сепсиса у пациентов с ожоговой болезнью, включающая в себя следующие переменные: наличие гипохолестеролимии содержания фибриногена и альбумина, долю нейтрофилов и уровень иммуноглобулина G – продемонстрировала высокую эффективность в обучающей и тестовой выборках. Чувствительность модели в обучающей группе составила 86,4% и в тестовой группе 82,5% специфичность – 82,2% и 81,8% соответственно. Качество прогностической модели расценивается как «отличное» и «очень хорошее».

Полученная модель в 4,80 раза эффективнее в обучающей группе и в 4,25 раза эффективнее в тестовой группе, чем стандартные методики прогнозирования сепсиса. Предложенная модель прогнозирования может быть использована для оптимизации лечения тяжело обожженных пациентов при оказании помощи в республиканском и областных ожоговых центрах Республики Беларусь.

Литература

1. Chipp, E. Sepsis in burns: a review of current practice and future therapies / E. Chipp, C. S. Milner, A. V. Blackburn // *Ann. Plast. Surg.* – 2010 Aug. – Vol. 65, N 2. – P. 228–236.
2. Прогнозирование гнойно-инфекционных осложнений у больных с термической травмой / Т. Н. Обыденникова [и др.] // *Тихоокеан. мед. журн.* – 2003. – № 4. – С. 68–70.
3. Гринев, М. В. Хирургический сепсис / М. В. Гринев, М. И. Громов, В. Е. Комраков. – СПб., 2001. – 315 с.
4. Diagnostic criteria and treatment protocol for post-burn

sepsis / P. Yizhi [et al.] // *Crit. Care.* – 2013 Jan. – Vol. 17, N 1. – P. 406.

5. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 165 с.
6. Кошельков, Я. Я. Избранные лекции по «Комбустиологии и криопатологии» / Я. Я. Кошельков, А. Е. Серебряков. – Минск : БелМАПО, 2012. – 121 с.
7. Диагностика сепсиса и других инфекционных осложнений у пациентов с ожоговой болезнью / Е. В. Жилинский [и др.] // *Экстрен. медицина.* – 2015. – № 3. – С. 100–112.

Поступила 13.01.2017 г.

Принята в печать 04.04.2017 г.

References

1. Chipp E, Milner CS, Blackburn AV. Sepsis in burns: a review of current practice and future therapies. *Ann Plast Surg.* 2010 Aug;65(2):228-36. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181c9c35c
2. Obydennikova TN, Usov VV, Gorsheev AN, Terekhov SM, Yakushin SV. Forecasting purulent-infectious complications in patients with thermal injury. *Tikhookean Med Zhurn.* 2003;(4):68-70. (In Russ.)
3. Grinev MV, Gromov MI, Komrakov VE. Surgical sepsis. Saint Petersburg, RF; 2001. 315 p. (In Russ.)

4. Yizhi P, Jing C, Zhiqiang Y, Xiaolu L, Gaoxing L, Jun W. Diagnostic criteria and treatment protocol for post-burn sepsis. *Crit Care.* 2013 Jan;17(1):406. doi: 10.1186/cc11912.
5. Petri A, Sebin K. Visual medical statistics. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2009. 165 p. (In Russ.)
6. Koshelkov YaYa, Serebryakov AE. Selected lectures on «Combustiology and kriptologii». Minsk, RB: BelMAPO; 2012. 121 p. (In Russ.)
7. Zhyllinskiy EV, Chasnoyt' ACh, Alekseev SA, Tsvetkova NV. Diagnostics of sepsis and other infectious complications in patients with burn disease. *Ekstren Meditsina.* 2015;(3):100-12. (In Russ.)

Submitted 13.01.2017

Accepted 04.04.2017

Сведения об авторах:

Жилинский Е.В. – врач-хирург ожогового отделения, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Минска, аспирант заочной формы обучения кафедры общей хирургии, Белорусский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Zhyllinski Y.V. – surgeon of the burns department, Minsk City Clinical Emergency Hospital, post-graduate of the Chair of General Surgery, Belarusian State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220024, г. Минск, ул. Кижеватого, 58, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи. E-mail: e.zhyllinski@list.ru – Жилинский Евгений Викторович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210113, Minsk, 58 Kizhevato str., Minsk City Clinical Emergency Hospital. E-mail: e.zhyllinski@list.ru E-mail: e.zhyllinski@list.ru – Yauhen V. Zhyllinski.